Lane Medical Lib

TETANISIRENDE GIFTE
UND IHR ANTIDOT.

INAUGURAL-DISSERTATION

BEHUFS

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE,

VORGELEGT

DER HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

ZU

GÖTTINGEN

VON

JOH. HEINRICH FLIESCHER

AUS VIERSEN (RHEINPROVINZ).

HEILIGENSTADT.
F. W. CORDIER'S BUCHDRUCKEREI.
1877.

Die günstige Wirkung des Chloralhydrats als Antidot bei Strychninvergiftungen ist sowohl experimentell durch vielfache Beobachtungen constatirt, als auch beim Menschen durch mehrere Fälle verbürgt. A priori schien es desshalb schon annehmbar, dass die durch andere tetanisirende Gifte gesetzten Krämpfe und Vergiftungserscheinungen unter dem Einflusse der Chloralnarcose ebenso wie bei Strychnin überwunden oder gemildert werden konnten. Dies veranlasste mich, unter der gütigen Leitung des Herrn Professor Husemann, dem ich dafür hiermit meinen besten Dank ausspreche, genauere exper. Untersuchungen über tetanisirende Gifte und den antidotarischen Werth des Chlorals bei denselben zu machen.

Was zunächst das Vorkommeu dieser Gifte anbelangt, so finden sie sich sowohl unter den Pflanzenstoffen, als organischen Artefacten, wie auch in der anorganischen Natur. Im Pflanzenreiche sind sie bis jetzt in monocotylidonischen Pflanzen noch nicht beobachtet, sondern nur unter der Gruppe der Dicotylidonen mit der einzigen Ausnahme von Pellagrozein. Die meisten tetanisirenden Gifte finden sich in der Familie der Loganiaceae oder Strychneae. Neben dem Strychnin kommt hier noch das Brucin und Igasurin, sowie vielleicht verschiedene von Schützenberger angeblich isolirte Stoffe vor, die sich von Brucin durch ihre leichtere Löslichkeit in Wasser unterscheiden und hin-

sichtlich ihrer toxischen Eigenschaften die Mitte zwischen Strychnin und Brucin einnehmen sollen. Es ist möglich, dass diese sämmtlich in einem genetischen Zusammenhange stehen, wie ein solcher durch Friedländer (Friedländer Heinr. Beiträge zur Ermittelung der Strychnosbasen Dissert. Berlin 1875) bezüglich des Brucins angegeben ist, und ein solcher auch für die Opiumalkaloide wahrscheinlich ist. Zu den Strychneae gehört dann noch das westafrikanische Akazga, enthält ein Alkaloid Akazgin, über dessen Wirkung zuerst von Th. Fraser (Neues Jahrbuch für Pharmacol. p. 150) darauf von Rabuteau und Peyre (Compt. rend. LXXI) nähere Untersuchungen veranstaltet wurden, nach denen die Wirkung eine dem Strychnin ähnliche, aber insofern differente ist, als angegeben wird, dass zu Anfang der Vergiftung ein Stadium der Paralyse, sowie eine viel weniger ausgesprochene Muskelstarre im Tetanus eintritt. Auch der rigor mortis soll viel später als nach Strychnin eintreten.

Die zweitgrösste Gruppe tetanisirender Gifte befindet sich in der Familie der Papaveraceen unter den Opiumalkaloiden, nämlich das Thebain, Laudanin, Porphyroxin, vielleicht auch das Narcotin.

Ueber Thebain siehe unten.

Das Laudanin gehört zu den convulsionserregenden Opiumalkaloiden und erzeugt in grösseren Dosen constant Tetanus und Trismus nach Art des Strychnins und Brucins; die Herzthätigkeit wird erst später, als die Nerven afficirt, von dem Falk das vasomotorische und respiratorische Centrum als primär betroffen, während er die Krämpfe als irradiirte ansieht, welche durch übermässige Erregung des respiratorischen Centrums hervorgerufen werden. (Näheres: Husemann Jahresbericht über die Leistungen und Forschungen der ges. Med. IX. Jahrg. Erster Band p. 505.)

Das Porphyroxin wird nach experim. Untersuchungen von Albers (Albers Arch. für path. Anath. XXVI. 3. 4. 225. 1863) als tetan. Gift bezeichnet, dessen Wirkung er dahin specialisirt, dass diese rasch eintritt, tetan. Krämpfe und erhöhte Sensibilität, die ungemein hervortritt und noch stärker als bei Strychnin ist, schnell zu einer bedeutenden Höhe steigen. Nach Baxt (Arch. für Anat. u. Physiol. p. 123. 1869) erzeugt es in grossen Dosen tetan. Convulsionen, doch schwächer als Thebain.

Was nun das Narcotin betrifft, so gibt es unter den Opiumkaloiden keines, was trotz manchfacher Prüfung in Hinsicht seiner Wirkung so wenig gekannt ist, möchlicherweise in Folge von unreinen Praeparaten, als dieses. Von verschiedenen Beobachtern wird dessen Strychninähnliche Wirkung sowohl bei Menschen, als Thieren angegeben. (Husemann Pflanzenstoffe pag. 153). Zu diesen Stoffen sind in den letzten Jahren einzelne neue hinzugekommen, nämlich:

I. verschiedene Spaltungsproducte aus Glycosiden der digitalis (Familie der Scrophul.) Durch die chemische Untersuchung Schmiedebergers (Arch. f. exp. Path. und Pharm. III. H. 1. P. 16) stellte sich heraus, dass das Digitalin aus einem Gemenge von 7 bis 8 verschiedenen Substanzen besteht. Es sind besonders das Toxiresin und das Digitalirexin, denen eine tetanisirende Wirkung beigelegt wird, obschon sie andrerseits auch mit dem Picrotoxin und Coriamyrtin verglichen werden, welche nicht zu den einzelnen tetanisirenden Giften gehören. Diese beiden Spaltungsproducte des Digitoxin und Digitalin sind wahrscheinlich präformirt schon in der Pflanze enthalten.

II. Ein in Gelseminum sempervirens (Familie der Apocyneae) enthaltenes Alkaloid. Die Familie der Apocyneen steht botanisch den Loganiaceen sehr nahe. Nach Ringers Untersuchungen (Murrell William u. Ringer Sidney.

On Gelseminum sempervirens Lancet Jan. 15 p. 82) ist es wahrscheinlich, dass diese Pflanze zwei toxische Principien enthält, von denen das eine, welches im Extractum Gelsemini praevalirt, die willkürliche Bewegung und Reflexaction lähmt, das zweite tetanisirend wirkt. Letzteres ist in stärkerem Maasse in dem von Gerrard dargestellten Gelsemin enthalten, jedoch neben dem lähmenden. Die tetan. Convulsionen unterscheiden sich von Strychninkrämpfen dadurch, dass nach Auslösung derselben eine längere Zeit vergehen muss, ehe ein neuer Reiz sie hervorzurufen vermag.

III. Buxin in Buxus sempervirens ebenfalls ein Alkaloid (Familie der Euphorbiaceen). Ringer und Murrell gelangten bei Versuchen mit Buxus-Extracten an Fröschen zu dem Ergebnisse, dass Buxus zugleich paralysirend und tetanisirend wirkt, wobei die Paralyse dem Tetanus vorangeht und der Tetanus bald mit stärkerer, bald mit gegen die Norm verminderter Energie sich geltend macht. Früher ist Buxin identificirt worden mit Bebeerin, was sich also nach diesen neueren Untersuchungen (Ringer, Sidney u. Murrell William Observations on box withespecial references on the tane nature of tetanus. Pro ceed. Royal med. Soc. Vol. 59. Lancet June 24 p. 121) als irrthümlich erwiese, da Bebeerin nach den Untersuchungen von Binz ein Antitetanicum ist, und es doch wohl nicht denkbar ist, dass chemisch identischen Stoffen eine differente Wirkung eigen ist.

IV. Das Fäulnissalkaloid Pellagrozein, welches im verdorbenen Mais enthalten ist. Es wirkt nach den Untersuchungen von Lombroso (Lombroso Cesare, I veleni del maiz etc., Io Spermentale Sept. p. 353) auf niedere sowohl als auch auf Wirbelthiere als starkes Gift und tödtet sie unter tetanischen und paralytischen Erscheinungen; erstere treten besonders nach kleinen Dosen auf.

V. Calabarin? (Familie d. Leguminosen.) Näheres unten.

Als nicht zu den Pflanzenstoffen gehörig sind dann noch als tetanica zu bezeichnen:

I. Nitroglycerin und vielleicht auch andere Nitroproducte. In Schmidts Jahrbücher Band 134. 1867 p. 347 gibt Th. Husemann eine ausführliche Zusammenstellung der auf experimentellem Wege gewonnenen Wirkungen desselben an Thieren. Bei Kaninchen entstanden nach 25 bis 40 Tropfen Stürzen auf die Seite, Krämpfe, Tetanus, erschwertes spasmotisches Athmen nach Pelikans Untersuchungen. Dieser gibt an, dass die Grösse der Giftigkeit durch die Gattung und Individualität des Thieres bedingt sei. Er stellt dasselbe zur 3. Reihe seines toxicologischen Systems d. h. zu den einfachen Kohlenstoffverbindungen und hält dasselbe am meisten dem Knallquecksilber ähnlich, welches zu 0,7 Gramm Ptyalismus, Tetanus und Tod der Kaninchen bedinge. Bei Fröschen ist die Empfindlichkeit durch Nitroglycerin nicht so erhöht, wie durch Strychnin, so dass nur von Zeit zu Zeit durch äussere Reize Tetanus entsteht.

II. Ammoniak. (Näheres folgt unten.) Diesem schliessen sich Trimethylamin und wohl auch noch verschiedene Imida und Nitrilbasen, Methylamin etc. an, deren Wirkung aber noch nicht genau bekannt ist.

Mit Ausnahme der Spaltungsproducte der Digitalisglycoside, welche jedoch vielleicht nicht hierher gehören, enthalten alle tetanisirenden Verbindungen Stickstoff, nicht allein die Pflanzenstoffe, sondern auch die organ. Artefacte und die Ammoniake.

Ich wählte zu meinen experim. Versuchen, die ich mit Kaninchen anstellte, von diesen angeführten Giften die interessantesten und begann mit:

I. Brucin.

In allen Droguen, aus denen das Strychnin gewonnen wird, tritt das Brucin als dessen Begleiter auf. Am stärksten ist es aber vertreten in der sog. falschen Angusturarinde, der Rinde von »Strychnos nux vomica«. Das Brucin hat im Wesentlichen dieselben Eigenschaften wie Strychnin und unterscheidet sich von ihm als Gift nur dadurch, dass es einer weit grösseren Dosis bedarf, um toxisch oder letal zu wirken. Ausführliche Untersuchungen über die Wirkung desselben stellte in jüngster Zeit Liedtke an. (Die physiologische Wirkung des Brucin. Königsberg 1876). Nach seinen Angaben zeigen Kaltblüter ein ganz anderes Verhalten diesem Gifte gegenüber wie Warmblüter. Bei letzteren ist die Wirkung eine dem Strychnin ganz analoge, und der Unterschied zwischen beiden bloss ein gradueller. Es findet nur eine Steigerung der Reflexerregbarkeit statt; eine Lähmung der Nerven kommt bei Brucin durch Ueberreizung bei Tetanus ebensowenig zu Stande, wie bei Strychnin. Der Blutdruck wird bedeutend herabgesetzt. Bei Kaltblütern ist die Wirkung des Brucin eine ganz differente von dem des Strychnin. Während nämlich letzteres hier die motorischen Nervenendigungen in keiner Weise alterirt und somit Tetanus wie bei Warmblütern hervorruft, werden durch Brucin ausser der Steigerung der Reflexerregbarkeit noch die Endigungen der motorischen Nerven, ähnlich wie bei Curare, gelähmt, so dass es zum Auftreten tetanischer Convulsionen nicht kommt. Die Lähmung der motorischen Nerven tritt zuerst auf in den hinteren Extremitäten, dann in den vorderen und zuletzt erst in den Nerven der Respirationsmuskeln und der motorischen Kopfnerven. Gehirn und sensible Nerven werden, wenn überhaupt durch Brucin, so erst sehr spät afficirt.

Auch hier tritt ein von der Lähmung des Herzens und vasomotorischen Nervencentrums abhängiges Sinken des Blutdruckes auf. Die Muskelerregbarkeit wird durch Brucin nicht alterirt. Ueber die letale Dosis des Brucin sind nähere Angaben in Liedtkes Arbeit nicht enthalten. Erstere ist auch fast bei Allen, die Versuche mit Brucin zur Prüfung derselben anstellten, eine verschiedene gewesen. Pelletier fand das Brucin im Verhältniss zum Strychnin als 10 mal schwächer, Magendie als 12 mal und Andral sogar als 24 mal schwächer. Während Ersterer 0,24 zur Herbeiführung des Todes eines Kaninchens bedurfte, gibt Husemann (Pflanzenstoffe pag. 412) die letale Dosis bei subcutaner Injection als 0,012 an. Falk hat noch neuerdings zur Feststellung der letalen Dosis verschiedene Versuche angestellt und darüber in der Vierteljahrschrift für gerichtliche Medicin Band XXIII P 78 genauere data publicirt. Der Grund der verschiedenen Befunde ist wohl in erster Linie darin zu suchen, dass das Brucin wohl kaum in absoluter Reinheit in den Handel kommt, andererseits würden die löslichen Brucinsalze schneller ihre Wirkung entfalten können, weil sie rascher in grösserer Quantität resorbirt werden, als das Alkaloid. Aus diesen differenten Angaben in der Literatur geht aber hervor, wie durchaus nothwendig es ist, bei Versuchen, in denen es darauf ankommt, die letale Dosis zu kennen, dieselbe jedes Mal durch eigene Versuche zu bestimmen und sich nicht auf die darüber in den Büchern enthaltenen Angaben zu verlassen. Deshalb suchte ich auch zuerst die letale Dosis des von mir gebrauchten Praeparates, welches aus der pharmacologischen Sammlung des Herrn Prof. Husemann stammte, festzustellen. Ich nahm eine Lösung von 1:10 mit Beihülfe von Salzsäure gemacht und applicirte subcutan.

Nr. 1.

Ein graues Kaninchen wiegt 1300 Grm. 3 Uhr 45 Min. Respir. 150. Injection von 4 Mgrm. Brucin unter die Rückenhaut. 3 Uhr 50 Min. Respir. 164. Ohren injicirt. Pupillen weiter. 3 Uhr 55 Min. Respir. 180; bekommt tetan. Convulsionen. 4 Uhr Respir. 180 erhält sich so bis 5 Uhr, sinkt dann etwas und das Thier ist wieder gesund und munter.

Nr. 2.

Ein graues Kaninchen wiegt 1800 Grm. 5 Uhr 22 Min. Respir. 180; Injection von 14 Mgrm. Brucin unter die Haut des Rückens. 5 Uhr 27 Min. Respir. über 200; Ohren injicirt; Pupillen weit. 5 Uhr 30 Min. Trismus. 5 Uhr 34 Min. Opisthotonus, Trismus, heftige tetanische Convulsionen. 5 Uhr 36 Min. Erneuter Tetanus. Luftschnappende Bewegung. Tod.

Die Section, die gleich nach dem Tode gemacht wird, ergibt folgendes: Herz pulsirt noch beim Eröffnen des thorax. Ventrikel und Vorhöfe mit Blut gefüllt. Herzmuskel schlaff; Lunge retrahirt, collabirt, von sehr blassem Aussehen; beim Einschnitt kein Knistern und kein Blut, sinkt im Wasser unter. Leber, Milz und Niere dunkel gefärbt, hyperämisch. Gehirnhäute mässig injicirt. Gehirn von normaler Farbe.

Nr. 3.

Ein weisses Kaninchen wiegt 1950 Grm, 2 Uhr 30 Min. Respir. über 200. Injection von 8 Mgrm. Brucin ins Unterhautzellgewebe des Rückens. 2 Uhr 35 Min. Convulsiv. Zittern, Trism. 2 Uhr 39 Min. fährt stark zusammen und bekommt einen heftigen tetanischen Anfall, der über 1 Min. dauert. 2 Uhr 41 Min. Respir. sehr frequent, macht vergebliche Versuche sich aufzurichten. 2 Uhr 43 Min. Erneuter Tetanus. Tod. Nach Eröffnen des thorax pulsirt das Herz noch bis Abends 9½ Uhr, also nahezu noch 7 Stunden nach dem Tode.

Nach diesen Versuchen beträgt die letale Dosis des von mir angewendeten Brucinpräparates circa 4 Mgrm. per Kilo Kaninchen. Die Zeitdauer des Todes ist ungefähr 12 Min. nach der Injection. Ich ging nun dazu über, mit Brucin vergiftete Thiere durch Chloral zu retten. Die letale Dosis des letzteren brauchte ich nicht zu prüfen, da sie durch verschiedene in jüngster Zeit von Th. Husemann

angestellte Versuche (Arch. für exp. Path. u. Pharm. Antag. u. Antid. Studien Pag. 357) festgestellt wurde; sie beträgt 7 bis 8 Dcgrm. per Kilo. Es musste bei diesen Versuchen die Thatsache berücksichtigt werden, dass das Brucin wie Strychnin und Gifte ähnlicher Art viel schneller resorbirt werden, als das Chloral, so dass eine grössere letale Dosis den Tod herbeiführen kann, bevor das Chloral zur Wirkung gekommen ist. Um dies zu verhindern, wählte ich eine Applicationsmethode, die von verschiedener Seite bei derartigen antidotarischen Versuchen als zweckdienlich empfohlen wurde. Sie besteht im Wesentlichen darin, dass ich dem Thiere die Hälfte des Antidots, darauf das Gift und darauf die andere Hälfte des Antidots injicirte. Da ich eine Chlorallösung von 1:10 benutzen musste, weil bei einer concentrirteren Lösung die örtlich irritirende Wirkung zu stark, mithin die Resorption keine vollkommne hätte sein können, so empfahl sich dieses Verfahren noch um so mehr, als die zur Application des Giftes nöthige Zeit die Gefahr noch wesentlich vergrössert, zumal bei schon beigebrachtem Gifte der fortwährende Reiz der Injectionsspritze das baldige Auftreten des Tetanus begünstigt hätte.

Nr. 4.

Ein weisses Kaninchen wiegt 1850 Grm. 2 Uhr 52 Min. Respir. 180. Injection von 6 Dcgrm. Chloral. 3 U. Injection von 8 Mgrm. Brucin und 4 Dcgrm. Chloral. 3 U. 20 M. Resp. 42; 3 U. 25 M. Resp. 36; 4 U. Resp. 36; 5 U. Resp. 42; 6 U. Resp. 48; richtet den Kopf auf; 7 U. Resp. 72; ist wieder munter.

Nr. 5.

Ein buntes Kaninchen wiegt 1700 Grm. 2 Uhr 45 Min. Injection von 6 Dcgrm. Chloral; 3 Uhr Injection von 13,5 Mgrm. Brucin und 3 Dcgrm. Chloral. 3 U. 15 M. Resp. 48; 3 U. 30 M. Resp. 36; das Thier schläft noch $3^1/_2$ Stunde, während dieser Zeit hat es abwechselnd zwischen 36 u. 42 Respir. 7 U. 15 M. Resp. 48; 7 U. 30 M. Resp. 60.

Aus dem ersten Versuche geht hervor, wie man im Stande ist, ein mit der einfach letalen Dosis Brucin vergiftetes Thier durch die Application von einer medicamentösen Chloraldosis nicht nur das Leben zu retten, sondern es selbst vor jedem convulsivischen Zittern dadurch zu schützen. Im zweiten Versuche, wo die zweifach letale Dosis Brucin angewendet wurde, bekam ich dasselbe Resultat. Mit gleicher Dosis stellte ich noch 2 Versuche an, und nur in einem Falle bekam das Thier einen tetanischen Anfall. Darauf ging ich mit stets steigender Brucindosis weiter. Bei zwei mit dreifach minimalletaler Dosis vergifteten Thieren traten die tetanischen Paroxysmen mehrere Male auf, und ich hatte somit die Grenze gefunden, bis wie weit die Krämpfe durch Chloral zu verhindern sind. Indem ich grössere Brucinmengen einführte, schienen die Krämpfe in einzelnen Fällen zwar milder und manchmal mehr clonisch als tonisch, in anderen traten sie jedoch mit einer solchen Intensität und von so langer Dauer auf, dass mir der exitus letalis als unvermeidlich schien, und dennoch erfolgte Erholnng und vollständiges Wohlbefinden des Versuchsthieres. Dass mit Steigerung der Dosis die Gefahr der Brucinvergiftung auch bei Chloralbehandlung wächst, liegt auf der Hand, diese Gefahr bestimmt sich aber noch besonders dadurch, dass das injicirte Chloral eher eliminirt wird, als die Wirkung einer mehrfach tödtlichen Brucinmenge vorbei ist. Hat die hypnotische Wirkung des Chloral aufgehört, so entfalten die noch nicht eliminirten Brucinmengen ihre gefährlichen Wirkungen, gegen welche wir nur bis zu einer bestimmten Grenze ankämpfen können, und zwar bestimmt sich diese Grenze durch die minimal letale Dosis des Chlorals, indem wir bei Ueberschreiten derselben einen Chloraltod zu verzeichnen haben. Die zur Bestimmung der Grenze des

Werthes der Chloralhandlung angestellten Versuche ergaben, dass man ein mit sechs bis siebenfach tödtlicher Dosis Brucin vergiftetes Thier durch Chloralbehandlung zu retten vermag, dass aber bei Application höherer Dosen Brucin das Leben des Thieres zwar noch Stunden lang verlängert, jedoch der schliessliche Tod unvermeidlich ist. Zum Beweise dieser angeführten facta dienen folgende Versuche:

Nr. 6.

Einem schwarzen Kàninchen von 2100 Gramm werden 2 Uhr 20 Min. 6 Dcgrm. Chloral subc. injicirt: um 2 Uhr 40 Min. 42 Mgrm. Brucin (5fach tödtliche Dosis) und 3 Dcg. Chloral. 2 Uhr 50 Min. Respir. 48; 2 U. 58 M. leichter Tetanus von 18 Min.; 3 U. Resp. 60; 3 U. 10 M. Resp. 48; 3 U. 16 M. clonische Zuckungen; 3 U. 30 M. Resp. 48; 3 U. 58 M. heftiger Tetanus von 54 Sec.; 4 U. Respir. 72; bekommt 2 Dcgrm. Chloral; 4 U. 10 M. Resp. 54; 4 U. 50 M. Tetanus von 33 Sec. Dauer; 4 U. 55 M. Resp. 60; 5 U. Resp. 48; 5 U. 4 M. leichter Tetanus von 15 Sec.; 5 U. 10 M. Tetanus von 1 Min.; 5 U. 15 M. Resp. 78; 5 U. 30 M. Resp. 54; 5 U. 53 M. Tetanus von 27 Sec.; 6 U. Tetanus, bekommt 2 Dgrm. Chloral; 6 U. 15 M, Resp. 48; 6 U. 21 M. ton. u. clon. Krämpfe; 6 U. 30 M. Resp. 48; 6 U. 58 M. tonische Krämpfe von kurzer Dauer; 7 U. 30 M. Resp. 72; setzt sich wieder auf die Vorderbeine, Hinterbeine noch ausgestreckt. 8 Uhr sitzt auf allen Vieren, ist noch etwas apathisch; 8 Uhr 30 Min. Resp. 90; ist munter.

Nr. 7.

Ein Kaninchen von 1800 Gramm bekommt subc. 6 Dcgrm. Chloral um 2 Uhr 20 Min., um 2 Uhr 40 M. 44 Mgrm. Brucin uud 4 Dcgrm. Chloral. 2 U. 50 M. Resp. 36; 3 U. Resp. 36; 4 U. Resp. 36; 4 U. 15 M. Resp. 42; 5 U Resp. 42; 5 U. 30 M. leichte Zuckungen, Inject. von 2 Dcgrm. Chloral; 5 U. 40 M, Resp. 36; 6 U. 5 M. leichte clon. Zuckungen; 6 U. 30 M. Resp. 36; 6 U. 50 M. clonische Krämpfe; 7 U. 30 M. Resp. 36; 7 U. 54 M. clonische Krämpfe; 8 U. Resp. 36; 8 U. 28 M. erster tetanischer Anfall, dauert 38 Sec.; 8 U. 30 M. Resp. 72; 9 U. Resp. 42; 9 U. 5 M. zweiter tetan. Anfall; 9 U. 35 M. dritter tetan. Anfall; 10 U. Resp. 48; 10 U. 15 M. Resp. 48; hier wird der Versuch abgebrochen. Anderen Morgens Respiration sehr niedrig. 7 U. 45 M. erfolgt der Tod.

Section.

Brusthöhle: Lungen wenig collabirt, dieselben sind sehr blutreich, beim Einschnitt knisternd, und bei Druck zeigt sich auf der Schnittfläche viel blutiger Schaum, Ränder und Oberfläche zeigen leichtes Emphysem. Herz: Ganz mit Blut gefüllt, theils flüssigem, theils geronnenem, Musculatur schlaff.

Bauchhöhle: Leber zieml. blutreich, Niere und Milz stark hyperämisch, Blase voll von stark sedimentirendem Urin.

Schädelhöhle: Gehirn und Häute ziemlich blutleer, auf Schnitten zeigt die Gehirnsubstanz keine Blutpuncte; Seitenventrikel sehr blass. Tela choroidea schwach röthlich gefärbt.

Dieser Versuch zeigt uns deutlich die Unzulässigkeit einer letalen Chloralgabe. Zwar zeigte sich bei dieser hohen Chloraldosis mehrere Stunden nicht die Spur von tetanischen Paroxysmen, erst 3 Stunden nach der Injection von über 6fach minimal letaler Dosis Brucin traten leichte Zuckungen auf, und erst nach sechs Stunden der erste tetanische Anfall, die sich, soweit die Beobachtung reicht, auf 2 weitere reducirten, aber schliesslich erfolgt der Tod durch Chloralvergiftung, 16 Stunden nach Application des Brucins.

Nr. 8.

Einem Kaninchen von 2550 Gramm werden subcutan injicirt 8 Dcgrm. Chloral um 2 Uhr 20 Min.; darauf um 2 Uhr 35 Min. 70 Mgrm. Brucin und 4 Dcgrm. Chloral. 2 U. 40 M. das Thier schläft; 2 U. 52 Min. kurzer Tetan. von 15 Sec.; 2 U. 54 M. zweiter Anfall von 28 Sec.; 2 U. 55 Min. Resp. 90; 3 U. Resp. 60; 3 U. 40 M. dritter Anfall von 38 Sec.; 3 U. 50 Min. Resp. 60; 4 U. 30 M. Resp. 50; 4 U. 43 M. vierter tetan. Anfall von 45 Sec.; 4 U. 45 M. Resp. 84; 5 U. Resp. 60; 5 U. 27 M. fünfter Tetanus von 55 Sec.; 5 U. 43 M. sechster Tetanus von 1 Min.; 5 U. 50 M. Resp. 72; bekommt noch 2 Dcgrm. Chloral; 6 U. Resp. 60; 6 U. 13 Min. 7. Anfall von 20 Sec.; 6 U. 49 Min. clon. Krämpfe; 6 U. 55 M. das Thier setzt sich auf die Vorderfüsse, Hinterbeine ausgestreckt; 7 Uhr 18 Min. achter tetan. Anfall. Das Thier stürzt dabei wieder auf die Seite und bleibt so vier Minuten liegen, dann richtet es sich auf, die Hinterbeine noch nach

hinten ausgestreckt. 7 Uhr 40 Min. sitzt auf allen Vieren; 8 U. 25 M. hüpft durchs Zimmer.

Aus diesen Versuchen geht mit Evidenz hervor, dass das Chloral ein Mittel repraesentirt, welches als Antidot bei Brucinvergiftung empfohlen werden kann. Es ist aber jeder anderen Vergiftungsbehandlung, speciell der von Uspensky bei Brucin empfohlenen künstlichen Respiration (Arch. Anat, Phys. 1868. 4. 522) entschieden vorzuziehen, schon wegen der Leichtigkeit der Application und auch aus anderen Gründen, auf die einzugehen mich zu weit führen würde. Die Anwendung des Brucin in Krankheitsfällen ist bei uns fast ganz durch die des Strychnin verdrängt, wohl hauptsächlich wegen der schon erwähnten Unreinheit des käuflichen Brucins. In Frankreich hat es besonders durch die Empfehlung von Pelletier (Journ. Pharm. (2) XXIV. 159) und Andral mehrfachen Eingang gefunden, ausserdem ist es von Bardsley (Hospital facts and observations illustrative of the effects of the new remedies Strychnia, Brucia etc. London 1829) ferner von Brichetau (Bull de Therap. Oct. 1850) und Lepelletier (Gaz des Hop 1851, 10—13) empfohlen, die sämmtlich das Mittel gegen Lähmungen mit Erfolg gebrauchten und dasselbe zum Theil in seiner Wirkung über Strychnin stellen. Die Literatur aus früherer Zeit hat viele Vergiftungsfälle mit Brucin zu verzeichnen, besonders durch die Verwechslung der echten Angusturarinde, der Rinde von Cusparia febrifuga und Galipea officinalis mit der sogen. falschen Angusturarinde, der Rinde von „Strychnos nux vomica.“ Auch in neuerer Zeit soll die erstere für die Toxicologie in Frage gekommen sein, indem sie in ihrem Vaterlande, mit cortex Soymidae (Rinde von Suretenia febrifuga) verwechselt wurde. Von der falschen Angusturarinde, die fast ausschliesslich brucinhaltig ist, riefen in einem Falle vier innerhalb zweier

Tage gereichte Gaben von 12 Gr. Intoxication hervor, drei Esslöffel eines Decoctes von 6 Drachmen auf 6 Unzen Colat. tödteten einen Knaben. Wie das Chloral als ein so treffliches Antidot bei mit Brucin vergifteten Kaninchen sich zeigt, so würde es jedenfalls ebenso als solches vorkommenden Falles bei Menschen sich bewähren, zumal die Beschaffenheit tetan. Paroxysmen beim Menschen noch weit günstigere Chancen zu ihrer Anullirung durch Chloral bietet, als beim Kaninchen. Auch ist der Mensch ziemlich widerstandsfähig gegen tetan. Convulsionen, deren stets nur mehrere den Tod herbeizuführen vermögen, und würde auch so für die Wirkung des Chlorals Zeit gewonnen sein; dazu kommt noch, das die Resorption vom Magen aus jedenfalls längere Zeit dauert, als es bei subcutaner Application der Fall ist.

Eine weitere Reihe von Versuchen stellte ich an mit:

II. Thebain.

Dies Alkaloid wurde 1835 von Thiboumery und Pelletier aus dem Opium dargestellt nnd von letzterem näher untersucht. (Journal Pharm. (2) XXI 525 und XXII. 29.). Es ist ein tetanisirendes Agens, was im Range nur dem Strychnin u. Brucin nachsteht. Die Angaben über die tödtliche Dosis bei Kaninchen, die in der Literatur sich finden, sind folgende:

Nach Fraser und Brown (Transact. R. Soc. of Edingb. XXV. 6. Jan. 1868. (Separatausgabe), wirken 12 Mgrm. reines Thebain in 44 Min. tödtlich, 24 Cgrm. in derselben Form in den Magen gebracht, bedingten in 6 Min. Tetanus und nach wiederholten Anfällen in 19 Min. Tod. Nach Baxt (Arch. für Anat. u. Physiol. H. 1, p. 112. 1869.) rufen 6 bis 7 Mgrm. reines Thebain subc. in 15 bis 25 Min. heftigen

Tetanus hervor, der meist den Tod bedingt. F. W. Müller (Das Thebain. Eine Monographie. Diss. Marburg 1868.) benutzte eine wässrige Lösung von Thebainum muriat. und fand 5 Mgrm. subc. ganz ohne Effect, dagegen führten 1 bis 2 Dcgrm. den Tod in 6 bis 48 Min. herbei. Die letzten Thierversuche mit Thebain machte Rabuteau. (Eléments de Thérapeutique et de Parmacologie. Paris 1872. Pag. 457.) Er fand, dass 5 Ctgrm. reiner Thebainlösung bei einem Hunde nur leichtes Zittern der Extremitäten hervorrief, während 15 bis 20 Ctgrm. derselben Lösung unter die Haut injicirt den Tod unter tetanischen Convulsionen herbeiführten. Bei den von mir angestellten Versuchen, wobei ich zunächst die tödtliche Dosis bei Kaninchen festzustellen suchte, um darauf zu den antidotarischen Versuchen überzugehen, bediente ich mich, da das reine unverbundene Thebain in Wasser unlöslich ist, des Thebainum muriaticum, eines in Wasser leicht löslichen Präparates. Dasselbe stammte aus der Fabrik von F. u. H. Smith in London und Edingbourg und zeichnete sich durch die schöne silberglänzende Krystallform aus. Ich gebrauchte eine Lösung von 1,0 zu 40,0 Aq. d. Nachdem ich mich in meinen zwei ersten Versuchen überzeugt hatte, dass 10 resp. 15 Mgrm. per Kilo convulsivische Erscheinungen nicht im Gefolge hatten, sondern bei der Application letzterer Dosis bloss Zittern der Vorderfüsse und Kiefer entstand, gab ich in einem weiteren Versuche

Nr. 9.

Einem Kaninchen von 1500 Grm. 30 Mgrm. (also 20 Mgrm. per Kilo) Theb. mur. um 3 Uhr 47 Min.; 3 U. 35 M. Auftreten von Trismus; Zucken der Halsmuskeln in Pausen; Krämpfe in den Vorderfüssen, Das Thier ist fast vollständig anästhetisch. 3 U. 57 M. exquisiter Tetanus von 43 Sec., nach dem Anfalle gappende Respir. 48 in der Minute; 3 U. 59 M. clon. u. ton. Krämpfe; 4 U. — clon. Krämpfe: 4 U. 5 M. setzt sich auf den Bauch, streckt alle Viere von sich; 4 U. 30 M. sitzt ruhig; 6 U. hüpft wieder durchs Zimmer.

Nr. **10.**

Ein Kaninchen von 1250 Grm. bekommt 4 Uhr 54 Min. 35 Mgrm. Brucin. mur. (28 Mgrm. per Kilo); 4 U. 58 M. ist vollständig unempfindlich gegen jeden äussern Reiz, (Kneifen in den Schwanz, Beine etc.); 5 U. Pupillen kaum erweitert; 5 U. 3 M. heftiger Tetanus, Pupille sehr weit, dauert eine Minute. 5 U. 5 M. Tod. Im Moment des Todes Relaxation der Muskeln.

Die Section ergibt Folgendes:

Brusthöhle: Bei Eröffnung derselben starke Pulsation der Vorhöfe, die noch 10 Minuten kräftig und regelmässig andauert, dann wird sie unregelmässig und erst 25 Min. nach dem Tode sistirt dieselbe. Das Herz mit dunklem flüssigem Blute gefüllt, die Kranzarterien stark injicirt. Lunge von scharlachrother Farbe, ziemlich blutreich.

Bauchhöhle: Die kleineren Gefässe der Baucheingeweide sind zieml. stark injicirt. Leber, Milz und Nieren stark hyperämisch.

Schädelhöhle: Gehirnhäute zieml. stark injicirt. Gehirn und Rückenmark waren blutarm. An den Injectionsstellen waren makroscopisch keine Veränderungen wahrnehmbar. Rigor mortis nach 15 Minuten.

Nach zwei weiteren Versuchen, die in Hinsicht ihrer Erscheinungen ein analoges Bild boten, konnte ich die minimal tödtliche Dosis des Thebainum muriaticum mit ziemlicher Genauigkeit auf 25 Mgrm. per Kilo Kaninchen feststellen. Setzen wir das Atomgewicht des Thebain = $C_{19}\ H_{21}\ NO_3 = 314$, so ist das des krystallisirten chlorwasserstoffsauren Thebain = $C_{19}\ H_{21}\ NO_3$, $Cl\,H + H_2O =$ 311 + 36,5 + 18 = 365,5. Somit enthalten 100 Theile chlorwasserstoffsauren Thebains 85,088 $C_{19}H_{21}NO_3$. Die minimal letale Dosis des reinen Thebain ist hiernach 21,272, liegt also zwischen 21 und 22 Mgrm. per Kilo Kaninchen. Bei subcutaner Injection derselben erfolgt der Tod in 7 bis 9 Minuten. Wie bei Brucin konnte ich auch hier beobachten, dass die Thiere kurz nach der Application des Giftes unruhig wurden, dass die Respiration während ei-

nes tetanischen Anfalles gänzlich sistirte, um gleich nachher viel höher zu steigen, als sie vorher gewesen war. Der Einfluss des Giftes auf die Pupille war ein kaum merklicher. Das Herz scheint nicht alterirt zu werden. Als sehr merkwürdig ist die anaesthesirende Wirkung dieses Opiumalkaloides hervorzuheben, die sich selbst bei einer sonst unwirksamen Dosis von 10 Mgrm. als eine perfecte darstellte. Es ist besonders Rabuteau, der diese Eigenschaft des Thebain in dem oben citirten Werke P. 457 ausführlicher bespricht. Er erwähnt, dass ein thebainisirtes Thier, obgleich vollständig wach, doch ganz unempfindlich gegen äussere Reize sei, dass bei einer Operation, die er bei einem solchen machte, dasselbe sich so ruhig verhalten hätte, als wäre es chloroformirt gewesen. Nach seinen Erfahrungen übertreffe das Thebain als locales Anaestheticum beim Menschen das Morphin bedeutend. Eine subcutane Injection von 1 Ctgrm. salzsaurem Thebain vertriebe viel schneller und länger den Schmerz, als die gleiche Quantität Morphin. Rabuteau scheint vielfache prakt. Anwendung vom Thebain gemacht zu haben; er bemerkt, dass ihm Fälle vorgekommen seien, wo nach mehrfacher Injection von Morphin die Schmerzen stets zurückkehrten, um dann nach einmaliger Application derselben Quantität Thebain für immer zu verschwinden. — Hervorzuheben ist dann noch das äusserst rasche Eintreten des rigor mortis, wie solches ja, sowie dessen langes Persistiren nach tetanisirenden Giften bekannt ist und wie es auch bei Brucin der Fall war. — Ich ging jetzt dazu über, die antidotarische Wirkung des Chlorals bei thebainisirten Kaninchen zu prüfen.

Nr. 11.

Ein graues Kaninchen wiegt 1250 Grm., hat 3 Uhr 6 Min. Resp. 160; Injection von 4 Dcgrm. Chloral 1 Dcgrm. Theb. mur. (3fach tödtliche Dosis) und 3 Dcgrm. Chloral. 3 U. 15 M. Resp. 90; 3 U. 20

M. Resp. 70; 3 U. 30 M. Resp. 48; 3 U. 35 M. Resp. 36. Die Respiration hält sich 1½ Stunde auf dieser Höhe; das Thier schläft ohne jede Zuckung. 3 Uhr 6 Min. macht Versuche, sich aufzurichten, fällt aber wieder hin. 5 U. 15 M. Resp. 54; 6 U. Resp. 66; 6 U. 15 M. sitzt auf allen Vieren und ist bald nachher wieder munter.

Nr. **12.**

Ein schwarzes Kaninchen von 1850 Grm. Gewicht bekommt um 3 Uhr subc. 4 Dcgrm. Chloral, gleich darauf 2 Dcgrm. Theb. muriat. (über 4fach letale Dosis) und noch 3 Dcgrm. Chloral. 3 Uhr 6 Min. Resp. 120; 3 U. 12 M. Resp. 60; 3 U. 15 M. Resp. 48; 3 U. 30 M. Resp. 42; Pupillen eng. Die Respirationen schwanken beinahe 1½ Stunde zwischen 36 und 42. Das Thier schläft ohne jede Zuckung. 5 Uhr Resp. 60; 6 U. Resp. 72; 6 U. 30 M. Das Thier hüpft wieder im Zimmer herum.

Nr. **13.**

Ein graues Kaninchen wiegt 1750 Grm.; 2 Uhr 30 Min. subc. Injection von 4 Dcgrm. Chloral, 3 Dcgrm. Theb. mur. und noch 3 Dcgrm. Chloral; 2 Uhr 34 Min. Tetanus von 63 Secunden, Pupille weit; 2 U. 37 M. Tod (nach 7fach kleinster tödtlicher Dosis.)

Nr. **14.**

Ein schwarzes Kaninchen wiegt 1800 Grm. Respir. 180; Temp. 39,5 um 2 Uhr 32 Min.; Subc. Injection von 4 Dcgrm. Chloral, 1,5 Dcgrm. Thebainum mur. und noch 2 Dcgrm. Chloral. 2 Uhr 45 M. Respir. 60 Temper. 39,4; 3 U. Respir. 60, Temp. 38,8; 3 U. 2 M. Tetanus, gleich darauf Respir. 108; Temper. 39,1; 3 U. 4 M. Tetanus; bek. 2 Dgrm. Chloral; 3 U. 10 M. Respir. 90, Temp. 39,3; 3 U. 20 M. Resp. 84 Temp. 38,6; 3 U. 30 M. Resp. 72 Temp. 38; 3 U. 40 M. Resp. 72 Temp. 37,6; 3 U. 50 M. Resp. 72 Temp, 37,3; 4 U. Resp. 72 Temp. 36,8. Da Zuckungen auftreten, bekommt es 3 Dcgrm. Chloral. 4 Uhr 10 Min. Respir. 72 Temp. 36, 4; 4 Uhr 20 Min. Respir. 72 Temp. 36,0; 4 Uhr 30 Min. Respir. 72 Temp. 35,7; 4 Uhr 40 Min. Resp. 72 Temp. 35,5; 4 Uhr 50 Min. Respir. 72 Temp. 35,3; 5 U. Resp. 72 Temp. 35,2; 5 U. Resp. 72 Temp. 35,0; 5 U. 10 M. Resp. 72 Temp. 34,9; 5 U. 20 M. Resp. 72 Temp. 34,7; 5 U. 30 M. Resp. 72 Temp. 34, 5; 5 U. 40 M. Resp. 78 Temp. 34,3; 5 U. 50 M. Resp. 72 Temp. 34,2; 6 U. Resp. 60 Temp. 34.1; 6 U. 10 M. Resp. 60 Temp. 34,0; 6 U. 20 M. Resp. 60 Temp. 33,8;

6 U. 30 M. Resp. 60 Temp. 33,7; 6 U. 40 M. Resp. 60 Temp. 33,5; 6 U. 50 M. Resp. 60 Temp. 33,4: 7 U. Resp. 60 Temp. 33,4; 7 U. 10 M. Resp. 60 Temp. 34,6; 7 U. 30 M. Resp. 60 Temp. 34,8; 8 U. Resp. 60 Temp. 35,2; 8 U. 30 M. Resp. 60 Temp. 35,5; 8 U. 40 M. Resp. 72 Temp. 35,7; 9 U. Resp. 72 Temp. 36,2; 9 U. 30 M. Resp. 72 Temp. 37,0; 9 U. 40 M. Resp. 84 Temp. 37,2; 10 U. Resp. 90 Temp. 37,5.

Ich begnüge mich damit, diese vier Versuche ausführlicher hier mitgetheilt zu haben. Aus diesen, sowie noch einigen anderen, die ich in dieser Richtung hin anstellte, ergaben sich folgende Resultate: Mit Thebain vergiftete Thiere können durch eine nicht tödtliche aber tiefen Schlaf herbeiführende Dosis Chloralhydrat gerettet werden und zwar ist letztere hinreichend, mit 6fach minimal letaler Thebaindosis vergifteten Thieren das Leben zu erhalten. Bei höherer Thebaingabe vermag das Chloral nicht immer, wie es z. B. beim Brucin der Fall war, die Zeit des exitus letalis zu prolongiren. Bei Thieren, die mit der zweifach letalen Thebaindosis vergiftet sind, wird durch diese Behandlung auch jede Spur einer Convulsion vermieden, bei Vergiftung mit 3fach kleinster tödtlicher Dosis bleiben die Krämpfe häufig aus, was sogar, wie Nr. 12 zeigt, bei der 4fachen Dosis, wenn auch Ausnahme, so doch möglich ist. Den Versuch Nr. 14 habe ich desshalb so ausführlich mitgetheilt, weil er so eclatant demonstrirt, wie Steigen und Sinken der Temperatur von dem der Respiration ganz unabhängig ist. Ebenso war von beiden das Verhalten des Pulses unabhängig, der sich mit geringer Schwankung auf die Höhe von 180 hielt.

Frühere von Müller mit Morphium und Thebain angestellte antidotarische Versuche hatten ein negatives Resultat. (F. W. Müller. Das Thebain. Marburg 1868.) Dagegen soll nach Baxt (Arch. Anat. Physiol. 70. 1869) das Papapherin im Stande sein, bei mit Thebain vergifteten

Fröschen snbc. injicirt, vor dem Krampfanfalle diesen zu verhüten und abzuschwächen, im Anfalle diesen abzukürzen. Wie dem auch sei, jedenfalls wird der antidotarische Werth des Papaverin bei Thebain von dem des Chloral bedeutend übertroffen.

III. Salmiak.

In einer dritten Reihe von Versuchen prüfte ich die Wirkung des Chlorammonium bei Kaninchen und suchte darauf den antidorischen Werth des Chlorals bei den Ammoniacalien festzustellen. Trotzdem die giftigen Eigenschaften des Salmiak schon seit Ende des 17. Jahrhunderts bekannt sind, werden diese practisch sehr wenig gewürdigt, und von der Aufstellung einer Maximaldosis ist nirgendwo die Rede, was wohl darin seinen Grund findet, dass die toxische Dosis beim Menschen, wahrscheinlich wegen der Resorptionsverhältnisse vom Magen aus zur Zeit, wo er meist eingeführt wird, sehr hoch steht, und die Statistik trotz des ausgedehnten therapeutischen Gebrauches nur einen Fall aufweist (Crichton Browne Lancet 1868. June 76. p. 761), wo nach Genuss von hohen Dosen Salmiak ausgebildete tetanische Anfälle sich zeigten. Die ausgedehnten Versuche, die im Laufe des vorigen Jahrhunderts von verschiedenen Forschern besonders an Pferden und Hunden angestellt wurden, welche alle die tetanischen Eigenschaften und Giftigkeit des Salmiak documentiren, kann ich hier übergehen. Im Jahre 1826 stellte Arnold am Kaninchen Experimente an (De vi et usu salis ammoniaci. Heidelbergae 1826), er fand 25 Gran vom Magen aus letal. Nach ihm war es Mitscherlich (Lehrb. d. Arzn. II. p. 255) und in neuerer Zeit besonders Böhm, der die Giftigkeit des Salmiaks betonte. Zwei physiologische Arbeiten sind sodann noch jüngst über die Wirkungsweise

der Ammoniacalien, die eine von Funke und Deahna (Ueber die Wirkung des Ammoniaks auf den thier. Organismus. Arch. f. d. ges. Physiol. IX H 8 u. 9. P 416), die andere von Lange (Physiol. Untersuchungen über das Verhalten der Ammoniaksalze im thier. Org. Diss. Dorpat) publicirt worden. Ertere experimentirten mit kaustischem, letzterer mit schwefel-, salz- und kohlensaurem Ammoniak. Nach diesen Experimenten haben die Ammoniaksalze bei Injection toxischer Mengen dieselben entfernten Wirkungen, wie das kaustische Ammoniak, quantitativ erscheint jedoch der Salmiak toxischer als das Carbonat, was wohl daher kommt, dass ersterem keine local ätzende Wirkung eigen ist, d. h. dass derselbe nicht an Eiweissstoffe gebunden wird und so eine stärkere Wirkung auf das Nervensystem entfalten kann. Beide Beobachter constatirten als das auffallenste Phänomen nach Zufuhr grösserer Dosen mehr oder minder heftige convulsivische Anfälle, die die gesammte Musculatur des Körpers betrifft. Die nervösen Centra, durch welche die reflectorische Uebertragung von den sensiblen auf die motorischen Nervenbahnen stattfindet, sind in ihrer Erregbarkeit nach Funke so bedeutend gesteigert, dass trotz starker Curarisirung doch durch Ammoniak Krämpfe und Zuckungen hervorgerufen werden können. Die Ansicht Heubels, (Arch. f. d. ges. Physiol. 9. Band. Das Krampfcentrum des Frosches Pag. 306), dass die tetanischen Krämpfe bei Ammoniakvergiftung nicht von der Steigerung der Reflexfunction des Rückenmarkes, sondern aus primärer Erregung der medulla oblongata abzuleiten sind, kann ich nicht bestätigen, indem ein Kaninchen, dem das Rückenmark durchschnitten und einige Zeit nachher eine tödtliche Dosis Salmiak injicirt wurde, ebensowohl Krämpfe in den unteren wie oberen Extremitäten bekam. Diese tetanischen Paroxysmen sind aber, wie dies

auch von Funke angegeben wird, bei Fröschen auf einen, bei Kaninchen auf höchstens zwei beschränkt. Funke erklärt dies dadurch, dass von Seiten des Salmiaks eine rasche periphere Einwirkung auf Muskeln und Nerven stattfindet, in dem bei Fröschen nicht die einseitige Ligatur der Iliaca, wohl aber die Durchscheidung des plexus ischiadicus die Krämpfe der betreffenden Extremität aufhebt und die directe Leitung von Ammoniakflüssigkeit zur Hinterextremität nicht Tetanus, sondern bloss fibrilläre Zuckungen hervorruft. Dieses allmähliche, wenn auch ziemlich rasche Einwirken auf die Leistungsfähigkeit der peripheren Muskeln und Nerven scheint mir auch darin noch eine Stütze zu finden, dass noch in späteren Stadien der Vergiftung clonische Convulsionen auftreten, die auch nach und nach verschwinden.

Eine ähnlich starke Erregung bewirkt Salmiak in Hinsicht auf das vasomotorische System, die aber von kürzerer Dauer und mit weiteren Gefahren nicht verbunden zu sein scheint.

Wenn die vorhin erwähnte hohe Steigerung der Erregbarkeit der spinalen Ganglien in hohem Grade ihre Lebensgefährlichkeit, die ja hauptsächlich durch das Hervorrufen tetanischer Paroxysmen bedingt ist, durch eine rasche Lähmung der peripheren Muskeln und Nerven verlor, so tritt dafür eine andere Wirkung in den Vordergrund, welche nach meinen Beobachtungen stets Todesursache wurde, ich meine hier die Einwirkung des Chlorammoniums auf das respiratorische Centrum. Einige Zeit nach der Injection einer letalen Dosis wird die Respiration beschleunigt und nimmt dann einen dyspnoischen Character an; es zeigen sich in ganz bestimmter Aufeinanderfolge, bei jeder 3. 4. oder 5. etc. Respiration respiratorische Krämpfe, wobei der Mund weit geöffnet, der thorax krampf-

haft contrahirt wird. Die Athmung wird dann unregelmässig, die Dyspnoe und die Krämpfe werden immer stärker, und unter stetiger Abnahme der Respirationszahl erfolgt der Tod. Funke und Lange stimmen auch darin überein, dass das respiratorische Centrum durch Ammoniacalien in einen abnorm hohen Erreguugszustand versetzt wird, welchem die Depression auf dem Fusse folgt. In Bezug auf die Veränderung der Athmung ergeben sich zwischen beiden Beobachtern erhebliche Widersprüche, die für uns ein weiteres Interesse nicht bieten. Jedenfalls ist die Ansicht Funke's von einer directen Wirkund der Ammoniacalien, wie auf andre nervöse Centra so auch auf das respiratorische Centrum die richtige. Zwei Versuche mögen hier Platz finden. Ich konnte hierbei mich einer concentrirteren Lösung von 1 : 3 bedienen, da wie gesagt dem Salmiak eine örtlich irritirende Wirkung nicht eigen ist. Das Praeparat stammt aus der hiesigen Rathsapotheke.

Nr. **15.**

Ein graues Kaninchen, wiegt 2 Kilo, bekommt subcutan um 5 Uhr 50 Min. 1 Gramm Salmiak; 6 U. 4 M. heftiger Tetanus von 55 Sec.; 6 U. 18 M. schwaeher tetan. Anfall. Die Respiration, anfangs sehr frequent, wird unregelmässiger. Puls sehr wenig verlangsamt. Es treteu dann noch einige clonische Krämpfe auf, und die Respiration nimmt einen stets wachsenden dyspnoischen Character an. Während das Thier mit dem Kopfe am Boden liegt, zeigen sicb in ganz bestimmten Intervallen, anfangs nach jeder 3., später nach jeder 4., 5. etc. Respiration, respiratorische Krämpfe. wobei der thorax krampfhaft contrahirt, und der Mund weit geöffnet wird. 8 Uhr 30 Min. Die resp. Krämpfe werden immer seltener und nach einer Stunde cessiren sie gänzlich.

Nr. **16.**

Ein schwarzes Kaninchen von 1700 Gramm Schwere bekommt subcutan 2 Uhr 20 Min. 1,4 Grm. Salmiak; 2 U. 30 M. heftiger Tetanus von 1½ Minute. Nach einigen Minuten Dyspnoe und respir.

Krämpfe. 2 U. 38 M. Streckkrämpfe von kurzer Dauer. 2 U. 43 M. clon. Krämpfe. Hierauf werden die Respirationen immer krampfhafter, die Zahl nimmt stetig ab und um 4 Uhr 26 Min. erfolgt der Tod. — Die Section, die gleich gemacht wird, ergibt folgendes:

Brusthöhle: Lungen nicht collabirt, von ganz marmorirtem Aussehen, sehr blutreich mit zahlreichen Ecchymosen. Ränder und Oberfläche zeigen starkes Emphysem. Schaumige, blassrothe Flüssigkeit auf der Schnittfläche. Bronchen mit wässrigem Schleim gefüllt. Herz mit flüssigem Blute gefüllt, Musculatur schlaff.

Bauchhöhle: Leber, Milz und Niere auffallend blass.

Hirnhöhle: Hirnhäute ziemlich blutreich; das Gehirn von blassem Aussehen, auf Schnitten durch die Substanz keine Blutpunkte.

Die Wirkung der Ammoniacalien auf das respiratorische Centrum, die in einer aborm hohen Erregung desselben, von einer baldigen Paralyse gefolgt, besteht, erklären nun auch weiter die negativen Resultate, die die Anwendung des Chlorals als Antidot bei dieseu Vergiftungen ergeben. Bei Brucin und Thebain wurde der letale Ausgang einzig durch die hochgradige Erregung der im ganzen Rückenmark vertheilten, die Reflexe vermittelnden Ganglienzellen, der sogenannten Reflexcentra als Ausgangsgangspuncte der tetanischen Krämpfe herbeigeführt. Indem nun das Chloral die Reflexerregbarkeit des Rückenmarkes direct herabsetzt, andererseits aber auch durch Herabsetzung der Hirnthätigkeit die Perception äusserer Eindrücke vermindert, also Bahnen ausser Thätigkeit setzt, auf denen gewisse äussere Eindrücke zu den krampferregenden Partien des Nervensystems gelangen, beugt es der häufigen Wiederholung der für das Leben so gefährlichen Krampfanfälle vor. Hiezu kommt noch, dass das Chloral wahrscheinlich eine Herabsetzung des Muskeltonus bedingt, so dass die Contractionen aller und speciell der Thoraxmuskel unter seinem Einflusse bei den tetanischen Anfällen nicht so intensiv erfolgen. —

Für letztere Behauptung spricht einerseits das Ueberstehen anscheinend intensiver und langdauernder Krämpfe, andrerseits die Umwandlung tetanischer Convulsionen in clonische, da letztere nur eine geringere Erregung, nicht eine völlig differente Action auf die Centralorgane andeuten, wie erstere und also nur ein gradueller, kein specifischer Unterschied zwischen beiden besteht. (Bei langdauernden Reizen z. B. des sphincter ani durchs Thermometer geht der clon. Krampf in tonische Contraction über.) Wäre bei den Ammonicalien bloss die mit den tetanischen Convulsionen verbundene Gefahr zu beseitigen, so würde das Chloral uns jedenfalls als ein ebenso werthvolles Antidot erscheinen, wie es bei Brucin und Thebain in einem so hohen Grade der Fall war. Da nun aber als grösste Gefahr die Lähmung des respiratorischen Centrums bei Vergiftungen mit Ammoniacalien auftritt, der acute Chloraltod aber ebenfalls durch Paralyse desselben Centrums und Lungenoedem zu Stande kommt, so tritt hier eine Combination der Wirkungen beider Gifte ein, und anstatt als Rettungsmittel bei mit Salmiak vergifteten Thieren zu dienen, beschleunigt das Chloral, wie die angeführten Versuche zeigen, den tödtlichen Ausgang.

Nr. 17.

Ein schwarzes Kaninchen von 1800 Gramm Gewicht bekommt subcutan 3 Uhr 40 Min. 6 Dcgrm. Chloral; 3 U. 50 M. 1, 5 Grm. Salmiak. 4 U. Resp. 60; 4 U. 10 M. Resp. 36; 4 U. 20 M. Resp. 20; 4 U. 30 M. Resp. 16; 4 U. 37 M. Tod. Weder tonische, noch clonische Krämpfe sind aufgetreten. Auch waren die respiratorischen Krämpfe kaum bemerkbar, sehr vereinzelt und milde.

Nr. 18.

Ein graues Kaninchen wiegt 2100 Grm., bekommt 2 Uhr 20 Min. 5 Dcgrm. Chloral; 2 U. 30 M. 1,5 Grm. Salmiak; 2 U. 40 M. Respiration 78; 2 leichte clonische Zuckungen treten auf. 3 Uhr Die Respiration nimmt einen etwas krampfhaften und dyspnoischen

Charakter an, und unter stetigem Sinken ihrer Frequenz erfolgt 3 Uhr 35 Minuten der Tod.

Wir sehen also, dass die krampfhaften Erscheinungen durch die Chloralbehandlung sehr gemildert werden und fast gänzlich schwinden, dass aber der asphyctische Tod nach einer minimal letalen Salmiakdosis durch eine kleine Gabe Chloral fast um die Hälfte der Zeit beschleunigt wird.

IV. Calabarin.

Weitere und letzte Versuche stellte ich an mit Calabarin. Trotz sehr zahlreicher Untersuchungen bestehen noch heute grosse Differenzen in den Anschauungen über die Wirkung des Calabargiftes, die sich vor Allem daraus erklären, dass das Alcaloid der Calabarbohne in chemischer Hinsicht wenig beständig ist, und sowohl das officinelle Extract derselben, als auch die käuflichen Physostigminpraeparate, mit denen die bisherigen Untersuchungen ausgeführt wurden, Gemenge verschiedener Substanzen sind. Erst im vorigen Jahre wurde durch Experimente von Harnak und Witkowski (Archiv für exp. Pathol. und Pharmacol. Fünfter Band) nachgewiesen, dass die Calabarbohne einen von dem bekannten Physostigmin ganz differenten Körper mit entgegengesetzten Eigenschaften besitzt. Die Entdecker nannten diesen neuen Körper Calabarin und vindicirten ihm nach Versuchen, die sie damit an Fröschen anstellten, tetanische Eigenschaften. Die Dosen, nach welchen diese Wirkung eintrat, sind nicht näher praecisirt. Da mir nun ein als Calabarinum purum bezeichnetes Präparat von E. Menk in Darmstadt zu Gebote stand, so zog ich dieses in den Bereich meiner Versuche. Dasselbe wurde zunächst in Aether ausgewaschen, der viele noch darin enthaltene Farbstoffe, sowie vielleicht noch vorhandenes, in demselben sehr leicht lösliches Physostigmin entfernte, und es

musste somit ein reines Calabarin, das nach Angabe von Harnack und Witkowski in Aether unlöslich ist, zurückbleiben. Von diesem Präparate stellte ich eine wässrige Lösung von 1 : 30 her und begann zunächst damit, die Wirkung desselben an Fröschen nachzuprüfen. Trotz mehrfacher Versuche und Application von hohen und niederen Dosen kam kein deutlicher Tetanus zu Stande. Frösche, denen ich 3 bis 6 Mgrm. unter die Rückenhaut injicirte, geriethen bald in einen lähmungsartigen Zustand, dem sie erlagen. Vor dem Auftreten desselben, sowie auch bei Application einer kleineren Dosis schien die Reflexerregbarkeit und Empfindlichkeit bedeutend erhöht zu sein. Weiter boten dieselben keine auffallenden Erscheinungen. — Ein ganz anderes Bild boten mit Calabarin vergiftete Kaninchen. Schon nach Injection einer kleineren Dosis von 6 bis 10 Mgrm. wurden sie bald sehr unruhig, stürzten mehrmals auf und ab durch's Zimmer; die Respiration stieg, die Thiere bekamen Zittern und nahmen die verschiedenartigsten Stellungen ein. — Bei Application von 20 Mgrm. per Kilo wurden die Thiere nach 5 Minuten unruhig und zitterten, nach 10 Minuten entstanden allgemeine clonische Convulsionen, Krämpfe der Gesichtsmuskel, der Kaumuskel mit hochgradig gesteigerter Speichelabsonderung, dann clonische Convulsionen der Extremitätenmuskel, die sich in Form von Schwimmbewegungen zeigten, dazu krampfhaftes Vorwärtsstürzen auf und ab durchs Zimmer, Abgang von Harn und wässrigem Stuhl. Die Respiration, die anfangs ganz bedeutend in die Höhe ging, sinkt nachher, und unter stetigem Fallen ihrer Frequenz erfolgt der Tod eine halbe Stunde nach der Injection. Das Herz scheint vom Gifte direct nicht beeinflusst zu werden. Tetanische Krämpfe traten auch bei Kaninchen nicht auf, und ich kann nach diesen Versuchen das Calabarin den tetanisi-

renden Giften nicht zuzählen, es scheint vielmehr in die Reihe der sogenannten Krampfgifte (Picrotoxin, Santonin, Codeïn etc.) zu gehören. Von mehreren Versuchen, die ich anstellte, theile ich einen hier mit:

Nr. 19.

Ein schwarzes Kaninchen von 1300 Gramm Schwere bekommt subcutan 3 Uhr 5 Min. 26 Mgrm. Calabarin; 3 U. 10 M. wird sehr unruhig, zittert. 3 U. 15 M. Auftreten von clonischen Krämpfen (Schwimmkrämpfen). Starker Speichelfluss. Abgang von Harn und wässerigem Stuhl, Respiration sehr frequent, Pupille bald eng, bald weit. 3 U. 30 M. Respir. 28; werden stets mühevoller, angestrengter und langsamer. Das Thier liegt mit dem Kopf am Boden, kann sich nicht mehr weiter bewegen. 3 U. 36 M. Tod.

Nach Feststellung der Wirkung und letalen Dosis prüfte ich noch durch einige Versuche die antidotarische Wirkung des Chlorals bei calabarisirten Thieren und fand dabei wider mein Erwarten, dass ein mit einfach letaler Dosis Calabarin vergiftetes Thier durch Chloral gerettet werden konnte, wie folgender Versuch zeigt:

Nr. 20.

Ein schwarzes Kaninchen von 2000 Grm. Gewicht bekommt subc. 4 Uhr 5 Min. 6 Dcgrm. Chloral, 4 U. 15 M, 40 Mgrm. Calabarin. 4 U. 30 M. Respir. 120; 4 U. 40 M. Resp. 120; 4 U. 50 M. Resp. 90; 5 U. 30 M. Resp. 60; 6 U. 30 M. Respir. 36; 7 U. 30 M. Resp. 24; 8 U. 30 M. Resp. 36; 9 U. richtet sich wieder auf.

Wie wir aus dem Versuche ersehen, sind Krämpfe bei dieser Dosis nach Chloralbehandlung gar nicht aufgetreten, bei höheren Dosen sind sie wie der exitus letalis überhaupt nicht zu verhüten.